

Aus dem hygienischen Institut der Universität Basel

Direktor: Prof. Dr. J. Tomcsik

---

Beitrag zur Isolierung  
von Keimen aus dem Stuhl  
unter besonderer Berücksichtigung  
von Shigella Sonnei

---

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät  
der Universität Basel

vorgelegt von

**LEO WIDMER**

von Hochdorf LU

[1954]



Aus dem hygienischen Institut der Universität Basel

Direktor: Prof. Dr. J. Tomcsik

---

Beitrag zur Isolierung  
von Keimen aus dem Stuhl  
unter besonderer Berücksichtigung  
von *Shigella Sonnei*

---

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät  
der Universität Basel

vorgelegt von

**LEO WIDMER**

von Hochdorf LU

VON DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT BASEL  
GENEHMIGT AUF ANTRAG VON PROF. DR. J. TOMCSIK

Tag der Promotion: 20. Februar 1953



*MEINEN ELTERN*



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41548815\\_0096](https://archive.org/details/IA41548815_0096)

# INHALTSÜBERSICHT

|                                                                                             |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| I. Einleitung . . . . .                                                                     | 1  |
| II. Literaturübersicht                                                                      |    |
| 1. Gründe für die erschwerte Isolierung der Keime                                           | 1  |
| 2. Versuche zur Verbesserung der Diagnose . .                                               | 3  |
| III. Nährböden zur Züchtung von Shigella- und Salmonella-Keimen . . . . .                   | 5  |
| 1. Primärnährböden . . . . .                                                                | 6  |
| 2. Sekundärnährböden . . . . .                                                              | 8  |
| 3. Zubereitung und Haltbarkeit der Nährböden .                                              | 11 |
| IV. Arbeitsmethode . . . . .                                                                | 12 |
| V. Resultate                                                                                |    |
| 1. Modifikation der Arbeitsmethode . . . . .                                                | 14 |
| 2. Der Nachweis darmpathogener Keime auf den<br>geprüften Nährböden . . . . .               | 15 |
| VI. Diskussion                                                                              |    |
| 1. Vergleich der bakteriologischen Untersuchungsergebnisse mit den klinischen Diagnosen . . | 18 |
| 2. Die Stuhlbeschaffenheit . . . . .                                                        | 21 |
| 3. Altersverteilung . . . . .                                                               | 21 |
| 4. Zur Pathogenität von Paracolobakterien . .                                               | 22 |
| 5. Zur Pathogenität von Proteus-Keimen . . .                                                | 23 |
| Zusammenfassung . . . . .                                                                   | 24 |
| Literaturverzeichnis . . . . .                                                              | 25 |



## I. Einleitung.

Aus neueren statistischen Angaben gehen Häufigkeit und Verbreitung der durch *Shigella Sonnei* bedingten Erkrankungen des Magendarmkanals hervor (1-9). Die Vielfalt des klinischen Bildes (2) (10-24) mag erklären, warum Einzelerkrankungen von sogenannter E-Ruhr in der Praxis überraschend selten von motorischen oder dyspeptischen Störungen abgegrenzt werden, sodaß, selbst unter guten hygienischen Bedingungen, beinahe alljährlich sich kleinere Ruhrepidemien entwickeln, die besonders unter Kleinkindern Opfer fordern. Die schon früh erkannte (25) (26), und immer wieder betonte (27-30) epidemiologische Bedeutung des Erregernachweises scheint heute nur mehr dem Kliniker geläufig. Eine bedeutende Zahl von Praktikern hingegen verzichtet zum vorneherein auf die bakteriologische Stuhlkontrolle, sei es infolge des bei Erwachsenen vorwiegend milden Verlaufes der Krankheit oder des nicht seltenen Ersatzes der Diagnose durch teils wahllose Verabreichung von Antibiotika (31-33). Andererseits stößt die bakteriologische Isolierung der Keime auf Schwierigkeiten (5) (34-40). Die vorliegende Arbeit — entstanden auf Anregung von Herrn Prof. Dr. J. Tomcsik, Direktor der Hygienischen Anstalt der Universität Basel \*) — untersucht daher die Möglichkeiten einer verbesserten Züchtung durch Modifikation von Arbeitsmethode und Nährböden. Da sie ein für die Routineuntersuchung geeignetes Verfahren anstrebt, wird der gleichzeitige Nachweis von Keimen der *Salmonella* Gruppe berücksichtigt.

## II. Literaturübersicht.

### 1. Gründe für die erschwerte Isolierung der Keime aus Faeces.

Die Zahl der Bakterien, die bei *Shigella* Affektionen im Stuhl ausgeschieden werden, ist klein (42-44). Sie soll von einem Maxi-

---

\*) Herrn Prof. Dr. J. Tomcsik danke ich herzlich für die Leitung dieser Arbeit.

zum während der ersten Tage besonders infolge Zunahme von Bakteriophagen schon gegen Ende der ersten Krankheitswoche steil abfallen (14) (45-51).

Von Darmbakterien produzierte, gegen *Shigella* Keime gerichtete Phagen wurden von Gildemeister und Ahlfeld (52) in 77 %, durch Stutzer und Faib (53) dagegen in nur 4,8 % gesunder Individuen ohne katamnestic faßbare Erkrankung oder Kontakt mit Ruhrkranken festgestellt. Uebereinstimmend häufig gelang hingegen der Phagennachweis aus Faeces von Ruhrkranken (63 %), wogegen Erreger nur aus 53 % der entsprechenden Patienten isoliert wurden.

Auf Grund der Versuche von Dombrowsky (54) u. A. (55-59) wird dem Keim eine erhebliche *Thermolabilität* zugeschrieben. Jakoby (60) andererseits führt die Abnahme der Lebensdauer bei Temperaturanstieg auf die der Temperatur proportional zunehmende *Azidität* von Ruhrstühlen zurück.

*Shigella Sonnei* aber, und besonders seine S-Form (61-64), soll im Vergleich zu den andern Vertretern der Gruppe eine erhöhte Widerstandskraft gegen Wärme und Austrocknung (65-69), Desinfektionsmittel (11) und Bakteriophagen (43) (70-73) besitzen; was nach Roelcke (74) u. A. (18) (75-80) — außer der verhältnismäßig leichtern Isolierung und dem endemischen Auftreten des Keims — ein vermehrtes Vorkommen von Bazillenträgern (81) und Dauerausscheidern, kurz die erwähnte Häufigkeit von Infektionen durch *Shigella Sonnei* erklären soll.

Nach Angaben früherer Autoren, die u. A. durch Roelcke (65) (74) und Bamberger (75) eine Bestätigung erfahren, werden Keime der *Shigella*- und *Salmonella* Gruppe sowohl in Faeces wie auf Nährböden durch die sogenannten Begleitbakterien überwuchert. Dieser — durch den antagonistischen Index nach Nissle (83-84) quantitativ erfassbare — *Antagonismus* zwischen darmpathogenen und „Begleitbakterien“, besonders der *Escherichia* Gruppe, soll den Nachweis der Erreger sehr erschweren (19) (43) (67) (86-97).

Ueber den Mechanismus dieser Wachstumshemmung durch Überwucherung liegt eine Unzahl von Angaben vor. Untersucher meist ältern Datums führen sie auf Veränderungen der aktuellen Reaktion (98) (99), Nährbodenerschöpfung (100) (101) und toxische Stoffwechselprodukte zurück (86). Bail (102) glaubt — gestützt auf seine Populationstheorie — die rascher wachsenden *Escherichia* Keime würden *Salmonella typhosa* abtöten. Wikulill (103) schuldigt nicht die Wachs-

tumsgeschwindigkeit (eine relative Zahl!), wohl aber die höhere M-Zahl \*) von *Escherichia* für das Zugrundegehen von *Salmonella Schottmuelleri* an. Eine Schädigung durch toxische Stoffwechselprodukte wird u. A. von Halbert (97) angenommen, der den Nachweis eines durch *Escherichia* produzierten, gegen *Shigella paradysenteriae* gerichteten Antibiotikums beschreibt, um das sich andere Untersucher erfolglos bemühten (104) (106). Gillissen und Meier (106) vertreten in einer Arbeit neuesten Datums einen — auch in Mischkulturen von *Aspergillus*- und *Penicillium*-Arten mit *Mycobacterium tuberculosis* und *Salmonella typhimurium* (107-110) nachgewiesenen — „Adaptationsantagonismus“ zwischen *Escherichia* und *Salmonella* Keimen. Ihren Versuchen entnehmen wir, daß — bei fehlender Beeinflussung von *Salmonella typhosa* durch Reinkulturfiltrate von *Escherichia* — das Filtrat einer *Escherichia*-*Salmonella*-Mischkultur hingegen das Wachstum von *Salmonella typhosa* Keimen zu unterdrücken vermochte. Die antagonistische Wirkung von *Escherichia* gegen gleichzeitig vorliegende *Salmonella* Keime wird thermolabilen, gerichteten Hemmstoffen enzymatischer Natur zugeschrieben. Inwieweit diese, an Sensibilisierung und Antikörperbildung erinnernden Vorgänge, beziehungsweise deren Produkt, die Hemmsubstanzen, dem durch Halbert nachgewiesenen Antibiotikum nahestehen, läßt sich nicht entscheiden, da die Arbeit von Halbert nur kurz gehalten ist und von Gillissen (106) nicht berücksichtigt wird.

## 2. Versuche zur Verbesserung der Diagnose.

Die zur Erleichterung der Diagnose beschriebenen Versuche sind klinischer, serologischer und bakteriologischer Art.

Um einen Einblick in deren Mannigfaltigkeit zu geben — der Rahmen dieser Arbeit verunmöglicht eine ausführliche Besprechung — seien vorerst einige vorwiegend mit Faeces angestellte Versuche erwähnt.

Neghme (111), der sich die Feststellung Grahams (112) u. A. (113) (114) zu Nutze macht, daß in Faeces von Ruhrkranken die polymorphkernigen Leukozyten überwiegen, verwendet die mikroskopische Stuhluntersuchung zur Diagnosestellung. Block und Mitarbeiter (115) stützen sich auf bei Rektoskopien erhobene Befunde. Chinn (116) sieht im Auftreten eines bräunlichen Praezipitats nach Vermischen der Faeces mit Triboulet-Reagenz einen Hinweis auf Infektionen durch *Salmonella* und *Shigella* Keime. Aus der vielfältigen Actiologie diarrhoeischer Störungen ergibt sich aber die Unmöglichkeit, mit den bisher angeführten Methode zu einer sichern Methode zu gelangen (117-119).

---

\*) M-Zahl: Eine für jeden Stamm spezifische, zu bestimmter Zeit erreichte Höchstkonzentration von Bakterien im Medium.

Die u. A. von Sonnenschein (120) (121) vorgeschlagene Isolierung von Bakteriophagen — von zahlreichen Autoren der Züchtung der Erreger vorgezogen (50) (53) (122-125) — wird besonders in östlichen Ländern teilweise als alleiniges Nachweisverfahren verwendet (126-131). Es wird hierbei die Wirkung von Bakteriophagen auf *Shigella* Laboratoriumsstämme beobachtet und je nach dem Ort der stärksten Wachstumshemmung die Art-Diagnose gestellt (61) (62) (79) (126) (132-134).

Feemster (50) sowie Wheeler und Burgdorf (125) gelang in der zweiten Krankheitswoche der Phagennachweis in 80 bzw. 74 %, während Erreger in nur 13 bzw. 5 % isoliert werden konnten. Die Autoren betonen daher die Ueberlegenheit der Phagenisolierung für nicht gleich nach Krankheitsausbruch zur Untersuchung gelangende ruhrverdächtige Fälle. Obgleich eigene Versuche fehlen, legt uns doch der durch Gildemeister und Ahlfeld (52) geführte Nachweis von Bakteriophagen in 77 % Gesunder nahe, daß lediglich die quantitative Phagenbestimmung verpflichtende Resultate zu ergeben vermag.

In der Absicht, die *Zahl* der ausgeschiedenen Keime zu erhöhen, verabreicht Tonney (135) vor der bakteriologischen Untersuchung Elaterin, ein Purgativum, „um die Erreger in tiefere Darmabschnitte zu befördern“. Silvermann (136) gibt Dauerausscheiden *Bacillus acidophilus*, wobei — durch Veränderung von aktueller Reaktion und Darmflora — die Keime nach ungefähr drei Wochen in den Faeces erscheinen sollen. Auch die Forderung nach direkter Entnahme des Untersuchungsmaterials aus dem Rektum (28) (34) (137-138) bezweckt wohl, die Keimzahl auf dem Primärnährboden zu erhöhen. Diese Direktentnahme — mit dem Finger (139), bei der Rektoskopie (137) (138) (140-144), oder gar mit eigens konstruierten Apparaten (145-146) durchgeführt — ergab teilweise eine starke Steigerung der positiven Befunde (18) (145-147). Andere Autoren wiederum sahen wenig Erfolg und lehnen teils den „Rektalabstrich“ ganz ab (15) (28) (114) (138) (148) (149).

Mehrfach wurde beobachtet, daß der Erregernachweis bei sofortiger Verarbeitung leichter gelingt als nach längerem Transport (144) (150-155). Der Grund hiefür mag in der verschieden langen Einwirkungszeit von Bakteriophagen und Antagonisten liegen. Auch sah Jakoby (60) die pH-Werte von Ruhrstühlen in der Zeit zwischen Entnahme und Verarbeitung sinken. Nach Heinemann (156) u. A. (38) (46) (60) (75) (150) (157) (158) sollen *Shigella* Keime ausge-

sprochen säureempfindlich sein. Aus diesen Gründen (112) wurde die sofortige Verarbeitung der Faeces am Krankenbett gefordert (15) (26) (43-46) (86) (88) (159-161), oder doch besondere Sorgfalt auf Transport (26) (87) (161) und Vorbehandlung des Untersuchungsmaterials etwa mit Konservierungsmitteln gelegt.

So vermischt Jakob (162) Faeces mit isotonischer Natriumchloridlösung und Helmholtz (163) mit Mandelsäure. Teague und Clurman (58) geben eine — heute noch verwendete — Glycerin-Natriumchloridlösung zu (57) (164-171). Im Gegensatz zu den angeführten, bekämpfen Konservierungsmittel wie die Sachs'sche, durch Puffergemisch erweiterte Glycerin-Natriumchloridlösung (172), das von Strempel (38) vorgeschlagene alkalische Milieu, das Dudgeon-Verfahren u. A. (47) (173-175) meist wohl die schädliche Wirkung saurer Valenzen (60) und haben somit einen „bekannten“ Angriffspunkt. Eine neuerdings durch Bangxang (176) empfohlene Natriumzitat-Natriumdesoxycholatlösung soll allen übrigen Konservierungsmittel überlegen sein.

### III. Nährböden zur Züchtung von Shigella- und Salmonella-Keimen.

Im vorliegenden Kapitel werden die zur Aufnahme des Stuhlmaterials geprüften Primärnährböden, sowie die zur Differenzierung der „rein“ gewonnenen Keime verwendeten Sekundärnährböden charakterisiert und einer vorläufigen Wertung unterzogen.

Im Hinblick auf unser Ziel, einem einfachen, auch für den Nachweis der übrigen Vertreter der Shigella- und Salmonella-Gruppe geeigneten Verfahren, wurden Modellversuche mit Rein- und Mischkulturen der einzelnen Keime angestellt. Hierauf verglichen wir die Nährböden während zwei Jahren anhand des dem Hygienischen Institut Basel zur Untersuchung eingesandten Materials (Abschnitt V).

Obgleich sich unsere Untersuchungen besonders mit der Isolierung von Shigella Sonnei befassen, benützten wir Nährböden, die sich auch für den Nachweis der übrigen Vertreter der Shigella, sowie von Keimen der Salmonella-Gruppe eignen.

## 1. Primärnährböden.

Den für die Züchtung von *Salmonella* und *Shigella* Keimen bestimmten Nährböden wurden schon früh die (apathogenen) Begleitbakterien hemmende Farbstoffe zugegeben (155) (177-181). Die Bemühungen um Substanzen, die — neben dieser elektiven Hemmung — apathogene von pathogenen Keimen trennen, sind zahllos (8) (159) (171) (173) (182) (183) (187). Als hemmende Substanz gelangte vorwiegend Brillantgrün zur Verwendung (188-191). dessen Wirkung durch Krumwiede und Patt (192) u. A. (185) (193) eingehend studiert wurde. In die frühern, teilweise recht unübersichtlichen Beobachtungen bringt die Feststellung von Stark und Curtis Licht (184), wonach, neben Natur und Konzentration des hemmenden Stoffes, der Gehalt des Nährbodens an Proteinen, sowie dessen aktuelle Reaktion die Hemmwirkung bestimmen (Vgl. 194).

### a) Geprüfte Primärnährböden.

Wilson und Blair beobachteten, daß gewisse Keime der *Salmonella*- und *Shigella*-Gruppe Sulfite zu Sulfiden reduzieren (138) (159). In Wismuth wurde ein Stoff gefunden, der Sulfide anzeigt und gleichzeitig die Begleitbakterien hemmt. Dieser mehrfach verwendete und modifizierte **Wismuth-Sulfit-Agar** (DIFCO) (8) (139) (160) (169) (173) (196-199) eignet sich aber nach eigenen Versuchen — die jene von Coleman (165) u. A. (10) (148) (200) (201) bestätigen — nicht für die Züchtung von *Shigella-Sonnei*. Leifson (194) benützte sodann die elektive Hemmwirkung von Salzen der Gallensäuren in einem Nährboden, welcher — häufig verwendet (6) (9) (19) (24) (140) (141) (148) (165) (166) (202-204) — die Nachweismöglichkeit gewisser Keime bedeutend vermehrte (205) (206). Modellversuche mit diesem **Desoxycholat-Zitrat-Agar** (DIFCO) ergaben — übereinstimmend mit Leifson (194) u. A. (165) — neben starker Hemmung der Begleitbakterien, eine ebensolche von *Shigella Sonnei* und gewisser anderer pathogener Keime (148) (167) (205) (206).

### b) Routinemäßig verwendete Primärnährböden.

Der besonders in angelsächsischen Ländern bekannte *Salmonella-Shigella-Agar* — **SS-Agar** (DIFCO) — kann durch den Gehalt an Natriumzitrat als Modifikation des vorangehend besprochenen Desoxycholat-Zitrat-Agar gelten. SS-Agar erlaubt die Beurteilung einer eventuellen Milchsäurevergärung. Die Kolonien schwefelwasserstoffbildender Keime lassen sich an der durch Eisensulfid bedingten Schwarzfärbung erkennen. Das Wachstum der Begleitbakterien ist auf SS-Agar sehr stark gehemmt.

*Escherichia*. (Nur nach Verwendung großer Inocula). Rotgefärbte, rundliche, meist gut isolierte Kolonien (Durchmesser 2-4 mm). *Escherichia Freundii* wächst als Schwefelwasserstoff bildender Keim in schwarzen Kolonien, wodurch die Beurteilung der Milchsäurevergärung erschwert sein kann.

*Paracolonbakterien* scheinen im Wachstum nicht gehemmt zu sein.

*Proteus* Keime wachsen meist farblos in scharf abgesetzten Kolonien (Durchmesser 2,5-5 mm).

*Salmonella* und *Shigella* bilden (mit Ausnahmen) farblose Kolonien. (Durchmesser 2-4 mm). Die rötliche Platte wird gegen gelbbraun verfärbt. *Salmonella Schottmuelleri* und *Salmonella enteritidis* wachsen in dunklen Kolonien mit deutlich schwarzem Zentrum unter Verfärbung der Nährbodenoberfläche nach dunkelbraun. Schwefelwasserstoffgeruch!

*Shigella Sonnei*. Unter den durch Baerthlein (208) (209) erstmals beobachteten Kolonieformen (63) (210-212) überwiegen bei Züchtung aus Faeces — im Gegensatz zu andern gallehaltigen Nährböden (62) (213) — die Glattformen. Selten und nur nach verlängerter Bebrütungszeit finden sich die von Hilgers (214) u. A. (210) (215) (216) beschriebenen Tochterkolonien. Die durch Hadley (217) u. A. (218-221) angegebene G- oder Uebergangsform konnte nie beobachtet werden. Bei Vorhandensein zahlreicher *Shigella Sonnei* Kolonien tritt Spermachgeruch auf (56) (61-63).

Für eine zusammenfassende Darstellung der Kolonieformen verweisen wir auf Roelcke (41).

Einer eingehenden Besprechung (Abschnitt V) vorausgehend sei bemerkt, daß der SS-Agar den übrigen für den Nachweis von *Shigella Sonnei* geprüften Nährböden überlegen ist.

**Mac Conkey-Agar (DIFCO)** — eine Modifikation des Neutralrotagars (222) wird als „nicht elektiv hemmendes Medium“ empfohlen. Eigene Modellversuche ergaben hingegen eine im Stärkegrad zwischen SS- und Endo-Agar liegende Hemmung der Begleitbakterien, für die wohl der Gehalt des Nährbodens an Gallensalzen verantwortlich ist.

Ueber die Wirkung von Gallensalzen liegen schon in der frühen Literatur viele, teils sich widersprechende Angaben vor (223-236). Heute herrscht die Ansicht vor, daß die *Escherichia* Gruppe durch gewisse Gallekonzentrationen gehemmt, pathogene Keime im Wachstum hingegen gefördert werden können (184)

(196) (237). Hierbei sei auf den durch Leifson (194) festgestellten Einfluß der übrigen Ingredientien verwiesen.

#### *Wachstum der Keime.* (18 Std. bebrütet bei 37° C)

*Escherichia*. Häufig weist eine zusammenhängende, rötlich-violette Oberfläche auf massierte Kolonien hin. Isolierte sind rundlich, rötlichviolett, zeigen einen hellern Saum, der sich scharf gegen das umgebende Medium absetzt. (Durchmesser 3-6 mm).

*Paracolobakterien* sind — wie unter Sekundärnährböden besprochen — nicht gehemmt.

Auf *Proteus* weist meist ein diffuser, rötlicher Schimmer hin. Sehr selten sind vereinzelt Kolonien polygonaler Form zu beobachten.

*Salmonella* und *Shigella* bilden meist rundliche bis polygonale, gut isolierte Kolonien mit bräunlichem Zentrum, umgeben vom etwas helleren, zirkulären, gegen die Nährbodenoberfläche gut abgesetzten Saum.

Wie in Abschnitt V eingehend besprochen, stand die Zahl auf MacConkey-Agar isolierter *Shigella*- und *Salmonella*-Keime jener von SS-Agar kaum nach und übertraf die Ausbeute mit Endo-Agar deutlich, was die weitgehende Verwendung des MacConkey-Agar rechtfertigt (47) (139) (142) (148) (165) (169) (170) (187) (198) (206) (213) (238-240).

Der noch häufig als Primärnährboden verwendete Endo-Agar erlaubt die Beurteilung der Milchzuckervergärung. Sowohl im Modellversuch als auch der routinemäßigen Prüfung erwies er sich den vorangehend besprochenen Nährböden als deutlich unterlegen und dürfte für die Isolierung von *Salmonella*- und *Shigella*-Keimen nicht geeignet sein. Angestellte Modellversuche lassen uns vermuten, daß die geringe Ausbeute auf Endo-Agar weniger auf einer primären Wachstumshemmung der pathogenen Keime (45) als vielmehr auf der ungenügenden Hemmung der Begleitbakterien beruht.

## 2. Sekundärnährböden.

Entsprechend der Zielsetzung unserer Arbeit verzichteten wir bewußt auf eine, wissenschaftlich zwar interessante, sehr feine Differenzierung, die unsere Untersuchungsstationen mit erheblicher

Mehrarbeit belasten würde und zudem dem klinischen Auftraggeber nur in seltenen Fällen wichtige Hinweise gibt. An Stelle der sogenannten „Bunte Reihe“ verwendeten wir daher kombinierte Medien, welche die Beurteilung mehrerer biochemischer Reaktionen auf einem Nährboden erlauben.

Einer der ersten kombinierten Nährböden wurde durch Russell (241) im heute noch verwendeten „Double Sugar Agar“ eingeführt (23) (135) (159) (165) (242). Kligler empfahl sodann einen Nährboden mit Andrade's Indikator und Bleiazetatzusatz (243). Wie die elektive Hemmung durch Gallensalze soll auch die Zuverlässigkeit eines Schwefelwasserstoff-Indikators nicht nur von dessen Zusammensetzung und Konzentration, sondern ebenso sehr durch Gehalt des Nährbodens an Agar und dessen Art beeinflußt werden (245). Er soll dazu keinesfalls — wie von Bleiazetat vermutet (243) (246-250) — das Wachstum pathogener Keime hemmen.

In der von Kligler (252) vorgeschlagenen Kombination des Bleiazetatnährbodens mit dem Double Sugar Agar, dem **Kligler Iron-Agar** (DIFCO) ist Andrade's Indikator durch Phenolrot (253) und Bleiazetat durch Eisen und Natriumthiosulfat ersetzt. Daneben enthält er Fleischsubstanzen, welche die Schwefelwasserstoffbildung positiv katalysieren sollen. Der Nährboden ermöglicht somit die Beurteilung von Milch- und Traubenzuckervergärung und Bildung von Schwefelwasserstoff.

*Ausfall der Reaktionen. (12 Std. bebrütet bei 37° C)*

Die Milchzuckervergärung ist erkenntlich am Umschlag des Indikators von rötlich nach gelb. Die Beurteilung dieses Farbumschlages ist, selbst bei Schwärzung durch Schwefelwasserstoff, leicht, ebenso der Nachweis von Gas. Eine auf der Vergärung von Traubenzucker beruhende Gelbtönung des Stichkanals ist bei gleichzeitiger Milchzuckervergärung nicht abzugrenzen.

Nach unsern Beobachtungen ist die Beurteilung der Veränderungen von Kligler Iron-Agar mit der erwähnten Ausnahme leicht, sodaß seine weitgehende Verwendung gerechtfertigt erscheint (9). (139) (171) (199) (204) (254) (255).

Hiss (256) u. A. (257) verwendeten in der Differentialdiagnostik erstmals halbfeste Nährlösungen, welche — mehrfach auch zum

Nachweis von Anaerobiern übernommen (258-263) — die Beurteilung der Beweglichkeit von Keimen durch die Methode des „hängenden Tropfen“ verdrängten (264) (265). Der verwendete **SIM-Agar** (DIFCO) erlaubt (Name!) die Beurteilung von Schwefelwasserstoff- und Indolbildung, sowie der Beweglichkeit von Keimen (166) (203) (239).

*Ausfall der Reaktionen. (18 Std. bebrütet bei 37° C)*

Bewegliche Keime erzeugen eine büstenartige Trübung. Betrag der Trübung und Ausdehnung einer eventuellen Schwarzfärbung durch Schwefelwasserstoff sind dem Beweglichkeitsgrad des vorhandenen Keims proportional und dementsprechend bei Vertretern der Proteus Gruppe besonders ausgeprägt. Für Indolreaktion siehe (207).

Der SIM - Agar erlaubt eine leichte Beurteilung der drei in Frage stehenden Veränderungen und sichert dadurch im besondern die gute Unterscheidbarkeit der Paracolobakterien von pathogenen, meist indolnegativen Keimen.

Keime der Proteus-Gruppe ließen sich auf SS-Agar nur in unbegeißelter Form isolieren, wie dies mehrfach für gallehaltige Nährböden beobachtet ist (28) (168) (194). Daher wird nie eine SS-Platte „überschwärmt“, was sicher als Vorteil zu werten ist (266) (267). Andererseits aber ist die zuverlässige Unterscheidung von Proteus gegenüber der Salmonella- und Shigella-Gruppe auf den bisher bisher besprochenen Primär- und Sekundärnährböden unmöglich. Beijerinck (271) u. A. (268-270) führten in diesem Sinne harnstoffhaltige Nährböden ein (271-280). Der von uns verwendete **Urea-Agar** (DIFCO) entspricht ungefähr einem von Christensen (280-282) verwendeten Nährboden mit 2 % Harnstoffzusatz. Difco Urea-Agar enthält zur Sicherstellung der Wachstumssubstanzen Agar und Traubenzucker als positiven Katalysator der Harnstoffspaltung (269) (270).

Die Alkalisierung unseres Mediums durch Harnstoffspaltung gibt sich in einem Indikatorumschlag von gelbbraun nach weinrot zu erkennen.

*Proteus* Keime zeigen schon nach vierstündiger Bebrütung klar wahrnehmbare Rotfärbung.

Gewisse *Paracolobakterien* bewirken denselben Farbumschlag jedoch erst nach ungefähr 12-14 Stunden.

Keime der *Escherichia* Gruppe belassen die Farbe während mindestens 24 Stunden unverändert. Nach 2-5 Tagen Bebrütung wird hie und da eine leichte Rotfärbung wahrnehmbar (274).

Unsere Beobachtungen stimmen weitgehend mit jenen von Stuart (282) u. A. (141) überein: *Proteus* Keime werden anhand der rasch auftretenden Alkalinisierung leicht erkannt. Die für die Harnstoffspaltung benötigte Zeit allerdings schwankt mit dem Alter, Beimpfungsmenge und Bebrütungstemperatur innerhalb weiter Grenzen (6) (282) (283).

### 3. Zubereitung und Haltbarkeit der Nährböden.

Sämtliche Nährböden wurden nach den Vorschriften der Firma Difco (207) unter Verwendung des käuflich erworbenen Pulvers zubereitet.

Für die *Zubereitung* von Mac Conkey- und SS-Agar ist die Verwendung von 25 ccm Nährbodenflüssigkeit pro Petrischale (Durchmesser 9 cm) erforderlich, da sonst Einrisse in der Oberfläche eine sorgfältige Beimpfung und Bewertung verunmöglichen. Die Nährböden besitzen bei Lagerung auf einer Kühlplatte schon etwa 15 Minuten nach Ausgießen die zur Beimpfung notwendige Festigkeit.

Modellversuche zeigten, daß anstelle der bisherigen *Trocknung* (2 Stunden/30° C) eine solche bei 50° C während 5 Minuten keinen nachteiligen Einfluß auf das Wachstum der *Shigella* und *Salmonella* Keime auf Mac Conkey und SS-Agar ausübt und genügt, um die gewünschte fest-elastische Beschaffenheit der Oberfläche zu erreichen.

Die *Haltbarkeit* der Nährböden ist von der Aufbewahrungsart abhängig. Bei Lagerung in einem Raum von 4° C (80-95 % rel. Feuchtigkeit) sind Mac Conkey und SS-Agar mehr wie 3 Monate haltbar. Harnstoffnährboden, KIA sowie SIM lassen sich unter denselben Verhältnissen während mindestens zwei Monaten aufbewahren, ohne daß eine Abnahme der Leistungsfähigkeit festzustellen wäre.

## IV. Arbeitsmethode.

### *Vorbereitung*

Die Stühle wurden am Krankenbett gut durchmischt und mit Spateln in sterile, 6-8 cm lange Röhrchen (Durchmesser 2 cm) abgefüllt. Die Zeit zwischen Entnahme und Verarbeitung betrug bei den besonders berücksichtigten Proben aus dem Kinderspital Basel 1-6 Stunden. Von auswärts eingesandtes Material kam meist erst später zur Verarbeitung. Um eine gute Verteilung der Keime zu erhalten, wurden dem Transportröhrchen 2-5 cem sterile, isotonische Natriumchloridlösung zugegeben und kräftig durchgeschüttelt.

### *Beimpfung*

Darauf wurde je eine Oese Material vom Transportröhrchen auf die *P r i m ä r n ä h r b ö d e n* (Mac Conkey-, Endo und SS-Agar \*) übertragen, indem die vier Quadranten einer Platte mit derselben Oese beimpft wurden.

Nach Bebrütung wurden zentrale Partien von drei bis vier farblosen Kolonien zur Kontrolle meist nochmals auf Mac Conkey-Agar und von dieser „Reinzuchtplatte“ auf die *S e k u n d ä r n ä h r b ö d e n* (Kligler-Iron-, Harnstoff- und SIM-Nährboden) gebracht.

Es ist darauf zu achten, daß auf den Sekundärnährböden Keime nur einer Art geprüft werden. Solange wir für die Beimpfung jedes der drei Sekundärnährböden Material neu von der Reinzuchtplatte entnahmen, trat hie und da auf einem der Medien eine positive Reaktion auf Schwefelwasserstoff auf, bei negativem Ausfall derselben Reaktion auf dem andern, was — wie nachträglich meist nachgewiesen werden konnte — auf Vorliegen von zwei verschiedenen Keimarten beruhte. Nachdem das im folgenden beschriebene Verfahren angewendet wurde, ließ sich diese Diskrepanz nicht mehr feststellen. Eine Oese mit farblosem Material der Reinzuchtplatte wird in Zick-Zack-Bewegungen von unten nach oben über die Schrägfläche des Kligler-Iron Agars geführt. Dieselbe Oese, in den tiefsten Teilen des Kligler-Iron Agars (KIA) erneut mit Material beladen, diente zur Beimpfung der Schrägflächen des Harnstoffnährbodens, sowie des zur Agglutination bestimmten Nähragar. Darauf wurde eine gerade Nadel auf der beimpften Schrägfläche des KIA sorgfältig abgerollt und zur Stichinokulation dieses, sowie des halbfesten SIM-Nährbodens verwendet. Bei der Stichbeimpfung des SIM-Nährbodens ist sehr darauf zu achten, daß durch das Zurückziehen der Nadel kein „zweiter Weg“ entsteht, da dadurch Beweglichkeit der geprüften Keime vorgetäuscht werden könnte. Ein bei ungefähr 40° C gelagerter Nährboden besitzt die für eine gute Beimpfung erforderliche Konsistenz.

---

\*) Zur Beimpfung des SS-Agar sind große Inocula zu empfehlen (2 Oesen Stuhlmaterial).

## Agglutinations-Reaktionen

Die Objektträger-Agglutination wurde nach dem allgemein gebräuchlichen Verfahren durchgeführt. Die Keime stammten aus ca. 20 Stunden alten, verdächtigen Kolonien der Isolierungsnährböden. Obgleich ihr von Weil für Shigella (284) und Kauffmann (285) für Salmonella Keime definitive Resultate zugesprochen werden, verwendeten wir sie nur, wenn schon aus einer früheren Stuhlprobe des Patienten ein pathogener Keim isoliert worden war, da Pöhlig (287) und Christ (288) nach Züchtung auf Bismuth-Sulfit-Agar (dessen hemmender Wirkung der SS-Agar keineswegs nachsteht) eine Schädigung des Geißelapparates mit negativem Ausfall der Probeagglutinationen beobachteten.

Die Reagenzglas-Agglutination wurde nach der allgemein gebräuchlichen Technik (253) durchgeführt mit Wellcome Diagnostic Sera, welche eine Titereinstellung von 1 : 100 erlauben. 12-20 Stunden alte Kolonien ab Schrägagar wurden zur Herstellung der Bakteriensuspension verwendet, welche ungefähr 200 Millionen Keime pro Kubikzentimeter enthielt. (Nephelometrische Bestimmung nach Mac Farland [253]). Für die Agglutinationen der Salmonella Gruppe hielten wir uns an die Vorschriften von Kauffmann (285).

Die 30 minütige Bebrütung im Wasserbad von 37° C wurde mit andern Verfahren verglichen (11) (221) (239) (284-286) (288-296). Durch Erhöhung der Bebrütungstemperatur oder Verlängerung der Dauer konnten wir weder eine Vermehrung der positiven Reaktionen, noch höhere Agglutinationstiters erhalten (295). Im allgemeinen agglutinierten Shigella Sonnei Keime langsam (115) (281).

Auswahl der Seren. Erst wurden alle Milchzucker vergärenden Keime gegen Seren von Shigella dysenteriae, Shigella Sonnei, Shigella Flexner Polyvalent I (V, W, Z), Flexner Polyvalent II (103, P 119, Newcastle), Salmonella typhosa, Salmonella Schottmuelleri und Salmonella enteritidis geprüft. Nachdem die Zuverlässigkeit der verwendeten Sekundärnährböden erwiesen war, führten wir in der zweiten Beobachtungsperiode nur mehr die nach den biochemischen Reaktionen in Frage kommenden Agglutinationsreaktionen durch.

Bewertung. Shigella und Salmonella O Agglutinationen wurden während 24 Stunden bei Zimmertemperatur (nach Bebrütung) stehen gelassen und dann im Agglutinoskop abgelesen. Positiver Ausfall wurde bei deutlicher Zusammenballung bei Serumkonzentration 1 : 100 angenommen. Die Ablesung der Salmonella Agglutinationen geschah nach 4 stündiger Bebrütung im Wasserbad von 37° C.

Agglutination von Shigella Sonnei Keimen. Gemischte Seren agglutinierten Keime der S-Form vorwiegend grob-flockig, jene der R-Form meist feinkörnig (297). Die der R-Form mehrfach zugeschriebene Tendenz zu Spontanagglutination (281) (298-304) wurde auf mehr als 300 Reaktionen nur 2 mal beobachtet. Keime der S-Form zeigten nie Spontanagglutination (306).

Da mehrfach das Vorkommen inagglutinabler Shigella Sonnei (166) (304) (307) und anderer Vertreter der Shigella Gruppe beschrieben wurde (284) (295)

(306-309) stellten wir — parallel den oben beschriebenen Reaktionen mit frisch isolierten Stämmen — solche mit mehrmals auf Schrägagar überimpften oder erhitzten Keimen an. Vgl. (166) (310) (311). In zwei Fällen gelang so der Nachweis inagglutinabler *Shigella Sonnei* Keime.

Entgegen anderslautenden Beobachtungen (64) stellten wir im Laufe unserer Untersuchungen weder bei S- noch R-Keimen eine Mittagglutination mit Seren von *Shigella paradysenteriae* oder *Salmonella R* fest, was für die mehrheitlich vertretene strenge Spezifität der *Shigella Sonnei* spricht (159) (239) (305) (312) (313).

## V. Resultate.

### 1. Modifikation der Arbeitsmethode.

#### *Rektalabstrich.*

Während einer Beobachtungsperiode entnahmen wir Proben direkt dem Rektum (Verfahren nach Seiffert [46]) und strichen sie sofort auf die Primärnährböden aus. Es gelang aber nie, pathogene Keime im direkt entnommenen Material nachzuweisen, wenn sie aus der höchstens sechs Stunden nach spontaner Entleerung verarbeiteten Probe nicht isoliert werden konnten (vgl. 160). Möglicherweise ist eine Verbesserung des Erregernachweises durch Anwendung des Rektalabstrichs zu erzielen, falls die Stuhlproben anlässlich der — bei Verdacht auf *Shigella* Erkrankungen uns nicht geläufigen Rektoskopie entnommen werden.

#### *Sofortige Verarbeitung.*

Die Anzahl erfolgreicher Nachweise bei Verarbeitung innert 30 Minuten wurde mit der aus höchstens 7 Stunden alten Proben verglichen. Die sofortige Verarbeitung ergab in keinem Fall bessere Resultate.

Die beschränkte Zahl unserer diesbezüglichen Untersuchungen kann weder den Wert von Rektalabstrich noch jenen der sofortigen Verarbeitung gänzlich in Frage stellen, wenn auch, in ausgedehnten Modellversuchen, bei Beimpfung der Nährböden während der ersten

6, der Spontanentleerung folgenden Stunden, die Zahl der Keimnachweise nicht abnahm. Vgl. (6) (166) (168). Es muß aber jedenfalls darauf hingewiesen werden, daß beide vorgenannten Forderungen beim großen Einzugsgebiet vieler Untersuchungsstationen und selbst in größeren klinischen Betrieben ohne bakteriologische Abteilung kaum durchführbar sind.

## 2. Der Nachweis darmpathogener Keime auf den geprüften Nährböden.

Die zur bakteriologischen Untersuchung eingesandten Stuhlproben wurden, nach derselben Vorbehandlung, einerseits — wie bisher gebräuchlich (Verfahren I) — auf Endo-Agar und von dort auf die „Bunte Reihe“, andererseits auf Mac Conkey- und SS-Agar und die vorangehend beschriebenen Sekundärnährböden übertragen (Verfahren II). Aus 71 von 544 untersuchten Proben wurden darmpathogene Keime isoliert; 33 nach dem bisher verwendeten Verfahren I und 69 nach dem neuen Verfahren II (Tabelle 1).

Tabelle 1:

### *Nachweis darmpathogener Mikroorganismen aus dem Stuhl.*

| Keim                      | Verfahren I*) | Verfahren II*) | Total |
|---------------------------|---------------|----------------|-------|
| Shigella Sonnei           | 16            | 36             | 38    |
| Shigella paradyseuteriae  | 1             | 3              | 3     |
| Salmonella typhosa        | 7             | 9              | 9     |
| Salmonella paratyphi      | 0             | 2              | 2     |
| Salmonella Schottmuelleri | 6             | 13             | 13    |
| Salmonella Hirschfeldii   | 1             | 1              | 1     |
| Salmonella enteritidis    | 2             | 5              | 5     |

\*) Erklärung im Text

### *a) Primärnährböden.*

Die deutliche Ueberlegenheit von Verfahren II ist besonders den verwendeten Primärnährböden zuzuschreiben. Insbesondere bestätigte sich die, schon in Modellversuchen festgestellte, Ueberlegenheit des SS - A g a r (Tabelle 2).

Die Hemmung der Begleitbakterien war durchwegs ausgesprochen stark. Die rötliche Farbe von spärlich vorhandenen *Escherichia* Kolonien blieb streng auf diese beschränkt und „diffundierte“ nicht — wie auf Endo-Agar beobachtet — in die Umgebung, dh. auf nahe liegende farblose Kolonien pathogener Keime. (Vgl. 350). Es soll allerdings nicht die Ansicht aufkommen, *Shigella* Keime würden auf SS-Agar in Rasen wachsen. Außerordentlich häufig fanden sich nur wenige farblose Kolonien; daraus die Wichtigkeit der genauen Beobachtung der bebrüteten Nährbodenplatte und der Fortführung der Untersuchung mit jeder kleinsten Kolonie (Tabelle 4).

Unsere Beobachtungen werden durch Mayfield und Gober (166) u. A. (10) (24) (167) (200) bestätigt. Vgl. (7) (10) (24) (140-143) (149) (165) (171) (187) (198) (203) (221) (238) (254) (255) (279) (314-317).

Mac Conkey - Agar stand (Tabelle 2) dem SS-Agar kaum nach und übertraf den bisher verwendeten Endo-Agar (vgl. 160).

Tabelle 2:

*Anteil der verwendeten Primärnährböden am Nachweis der Keime.*

| Keim                             | Endo-Agar | Mac Conkey-Agar | SS-Agar | Total |
|----------------------------------|-----------|-----------------|---------|-------|
| <i>Shigella Sonnei</i>           | 16        | 30              | 33      | 38    |
| <i>Shigella paradysenteriae</i>  | 1         | 3               | 3       | 3     |
| <i>Salmonella typhosa</i>        | 7         | 8               | 9       | 9     |
| <i>Salmonella paratyphi</i>      | —         | 2               | 2       | 2     |
| <i>Salmonella Schottmuelleri</i> | 6         | 11              | 13      | 13    |
| <i>Salmonella Hirschfeldii</i>   | 1         | 1               | 0       | 1     |
| <i>Salmonella enteritidis</i>    | 2         | 4               | 5       | 5     |

Die Notwendigkeit eines zweiten, das Wachstum der Begleitbakterien nicht zu stark hemmenden Primärnährbodens, leiten wir aus Beobachtungen anlässlich von Stuhluntersuchungen eines Patienten mit chronischer E-Ruhr ab. Diese zeigten, daß — etwa durch eine antibiotische Therapie — geschädigte Keime auf dem SS-Agar unter Umständen nicht mehr zu züchten sind (Tabelle 3).

Der Mac Conkey-Agar wurde zudem als „Vermehrungsplatte“ gebraucht, wenn die Zahl der Kolonien auf SS-Agar so klein war, daß bei der Uebertragung auf Sekundärnährböden Gefahr bestand, den Keim zu verlieren (Tabelle 4).

Unsere Beobachtungen belegen eindeutig die schon mehrfach vertretene Ansicht, daß die alleinige Verwendung von Endo-Agar als Primärnährboden heute kaum mehr verantwortet werden kann (48) (58) (155) (160) (165) (242) (287) (318-321). Selbst für die

parallele Verwendung als Vermehrungsplatte kann Endo-Agar leicht entbehrt und durch den zuverlässigeren Mac Conkey-Agar ersetzt werden (160) (199).

Tabelle 3:

*Zahl der Shigella Sonnei-Kolonien auf den Primärnährböden.*

(Nach Chloromycetin, ungenügend dosiert)

| Probe No. | Endo-Agar | Mac Conkey-Agar | SS-Agar |
|-----------|-----------|-----------------|---------|
| I         | —         | ++++            | ++++    |
| II        | +         | ++              | ++      |
| III       | +         | ++              | —       |
| IV        | ++        | ++              | +       |
| V         | +         | +               | —       |
| VI        |           | (+)             | —       |
| VII       | +         | +               | —       |
| VIII      | +         | +               | —       |

Legende siehe Tabelle 4

Tabelle 4:

*Anzahl von auf den Primärnährböden festgestellten Shigella Sonnei-Kolonien. (Beispiele)*

| Shigella Sonnei-<br>Stamm No. | Endo-Agar | Zahl der Kolonien auf<br>Mac Conkey-Agar | SS-Agar |
|-------------------------------|-----------|------------------------------------------|---------|
| 2857                          | —         | ++++                                     | ++      |
| 2966                          | —         | ++                                       | ++      |
| 3068                          | —         | —                                        | (+)     |
| 3082                          | —         | ++++                                     | ++      |
| 3083                          | ++        | ++                                       | +       |
| 3156                          | ++        | ++                                       | (+)     |
| 3186                          | —         | —                                        | +       |
| K.10                          | +         | +                                        | ++      |
| 3601                          | —         | —                                        | (+)     |
| 3809                          | —         | +                                        | +       |
| 3812                          | (+)       | +                                        | +       |

Legende Tabellen 3 und 4:

- keine Kolonien
- (+) 1-2 Kolonien
- + 3-5 „
- ++ 6-10 „
- +++ über 10 Kolonien

### *b) Sekundärnährböden.*

Die vergleichende Prüfung der biochemischen Reaktionen auf Kligler Iron-, Harnstoff- und SIM-Agar einerseits und der „Bunten Reihe“ andererseits ergab, daß die durch die neuen Sekundärnährböden gewonnenen Hinweise für die gezielte Auswahl der Agglutinationsreaktionen in der Routineuntersuchung genügen. Für wissenschaftliche Untersuchungen hingegen und zur Differenzierung „apathogener Keime“ (z. B. Paracolobakterien) scheint uns die Prüfung mit Hilfe der „Bunten Reihe“ unumgänglich.

### *c) Die zur Diagnoseabgabe benötigte Zeit.*

Die praktische Verwendbarkeit eines Nachweisverfahrens für pathogene Keime im Untersuchungsamt hängt nicht zuletzt von der zur Diagnoseabgabe benötigten Zeit ab. Dafür ist — dieselbe Vorbehandlung und Agglutinationsmethode vorausgesetzt — die Bebrütungszeit der verschiedenen Nährböden bestimmend. Die zwei zu vergleichenden Verfahren sind diesbezüglich ebenbürtig, indem für die Abgabe einer positiven Diagnose durchschnittlich 40 Stunden benötigt werden.

## **VI. Diskussion.**

### **1. Vergleich der bakteriologischen Untersuchungsergebnisse mit den klinischen Diagnosen.**

Die Angaben zur Möglichkeit des Erregernachweises in Stühlen von „Ruhrkranken“ sind sehr wechselnd. Die starken Schwankungen schreiben wir dem Umstand zu, daß verschiedene Autoren Durchfallsstörungen nach verschiedenen (meist nicht angeführten) Kriterien der Gruppe „klinische Ruhrfälle ohne bakteriologische Bestätigung“ zuteilen (5) (35) (38-40) (42) (45) (50) (113) (144) (152) (153) (266) (320) (322-324). Die „E-Ruhr“ wird aber — entgegen der immer noch verbreiteten Ansicht — nicht unter einem klinisch eindeutigen Bild manifest. Symptomatologie und Verlauf

sind, im Gegenteil, außerordentlich vielfältig (78) (155) (325) (326). So etwa finden sich — wie schon Kruse erkannte (90) — alle Schweregrade: von leichten diarrhoeischen Erscheinungen (1-3) (9) (11) (13-24) (26) (33) (39) (42) (50) (78) (81) (90) (115) (141) (312) (327-332) zu fulminanten, letal endenden Fällen (1) (14) (17) (26) (35) (43) (50) (78) (90) (115) (212) (320) (325) (333) (337). (Vgl. auch Stuhlbeschaffenheit.)

Es scheint uns daher, die gewissenhafte Angabe der Verhältniszahl zwischen bakteriologisch bestätigten und erfolglos untersuchten Ruhrfällen sei nur für spezialärztlich beobachtete, hospitalisierte Kranke möglich. Wir beschränken deshalb die folgenden Ausführungen auf Erkrankungen, welche im Kinderspital Basel beobachtet und durch Herrn PD Dr. F. Hauser \*) in „klinisch sichere“ und „wahrscheinliche“ gegliedert wurden.

Tabelle 5:

*Kriterien der klinischen Diagnose von »Ruhr-  
erkrankungen« bei Kindern.*

| Symptome                                  | „sicher“         | „wahrscheinlich“ |
|-------------------------------------------|------------------|------------------|
| Körpertemperatur                          |                  |                  |
| Höhe (rektal)                             | 38.5—40°         | 37.0—38.5°       |
| Typus                                     | continua         | —                |
| Dauer (Tage)                              | 2—6              | 2—3              |
| Stuhl                                     |                  |                  |
| Beschaffenheit                            | blutig-schleimig | schleimig        |
| Zahl der Entleerungen<br>(pro 24 Stunden) | 5—10             | 2—6              |
| Erbrechen                                 | +                | —                |
| Zentralnervensystem                       |                  |                  |
| getrübtes Sensorium                       | +                |                  |
| Krämpfe                                   | +                |                  |
| Meningismus                               | +                | —                |
| Mittl. Krankheitsdauer (Tage)             | 4—8              | 2—3 (—5)         |

---

\*) Herr PD Dr. F. Hauser sei für die dauernde Unterstützung der Arbeit herzlich gedankt.

In Tabelle 5 finden sich die Kriterien der Zuordnung zu den genannten Gruppen. Letztlich ausschlaggebend scheint — bei der mannigfaltigen Aetiologie zumal kindlicher Durchfallsstörungen (141) (338-349) — der auf Grund klinischer Erfahrung gewonnene Eindruck des Spezialarztes.

In 24 von 234 Stuhlproben aus dem Kinderspital Basel (Dir. Prof. Dr. E. Freudenberg) konnten *Shigella* Keime nachgewiesen werden (Verfahren II).

Von 24 „klinisch sichern Ruhrfällen“ wurden 19 durch Züchtung der Erreger bakteriologisch bestätigt (Tabelle 6). Während der Nachweis in 5 „klinisch wahrscheinlichen“ Fällen nicht gelang, fanden sich Keime in 5 Patienten ohne klinischen Verdacht auf ein Vorliegen von „Ruhr“.

Tabelle 6:

*Klinische Diagnosen und bakteriologische Befunde.*

| Klin. Diagnose „Ruhr“ (E) | Erfolgreicher Nachweis von <i>Shigella</i> Sonnei Keimen |              |
|---------------------------|----------------------------------------------------------|--------------|
|                           | Verfahren I                                              | Verfahren II |
| „Sicher“                  | 9                                                        | 19           |
| „Wahrscheinlich“          | 0                                                        | 0            |
| Nicht vermutet            | 2                                                        | 5            |

Da die beschränkte Zahl der angeführten Untersuchungen einer sehr sorgfältigen und unvoreingenommenen Auswahl des Beobachtungsmaterials nach den oben genannten Kriterien zuzuschreiben ist, glauben wir uns zu nachstehenden Folgerungen berechtigt:

1. Die negativ verlaufenen Züchtungsversuche für „klinisch wahrscheinliche“ Ruhrerkrankungen einerseits, der Nachweis von Erregern in Fällen ohne Verdacht andererseits, belegen die schwierige Erfassung von *Shigella* Sonnei Infektionen allein auf Grund des klinischen Bildes — und damit die epidemiologische Bedeutung der bakteriologischen Stuhluntersuchung.
2. Die in 19 von 24 Erkrankungen erfolgreiche Isolierung von Erregern bestätigt die — bei Verwendung geeigneter Verfahren — relativ hohen Erfolgsaussichten einer Diagnosestellung durch Züchtung der Erreger aus dem Stuhl.

## 2. Die Stuhlbeschaffenheit.

Auch in nachfolgender Zusammenstellung zur Stuhlbeschaffenheit zeigt sich der wechselnde Verlauf von *Shigella Sonnei* Affektionen:

|                            |    |
|----------------------------|----|
| blutig schleimig           | 1  |
| schleimig                  | 12 |
| dünnflüssig (ohne Schleim) | 9  |
| ohne Besonderheiten        | 2  |

Vor Anordnung einer bakteriologischen Stuhluntersuchung wird vielerorts das Erscheinen der, als pathognomonisch bewerteten, Beimengungen von Schleim und Blut zum Stuhl abgewartet — unterschiedslos bei Kindern wie Erwachsenen. Unsere Resultate aber belegen die Unregelmäßigkeit des Vorkommens solcher Veränderungen. Vgl. (14) (23) (24) (26) (52) (59) (60) (71) (114) (141) (154) (289) (325) (343) (346-348) (352) (353). Ein Zuwarten läßt sich somit keinesfalls rechtfertigen; umso weniger als — wie eingangs erwähnt — während der ersten Krankheitstage die Zahl der Keime in den Faeces am höchsten, die Aussicht somit auf erfolgreiche Isolierung am größten ist (151).

## 3. Altersverteilung.

Ein Zahlenverhältnis der Isolierungen aus Erwachsenen und Kindern von 1 : 10, wie es aus unsern Beobachtungen hervorgeht, könnte als Bestätigung der mehrheitlich vertretenen Altersverteilung aufgefaßt werden. Verschiedene Untersuchungsbedingungen aber (z. B. kürzere und konstante Zeitspanne zwischen Entnahme und Verarbeitung bei Kindern, bei ungleichmäßiger für Erwachsene) erlauben, streng genommen, keinen Vergleich. Die relative Häufigkeit andererseits von sogenannten „Sommerdurchfällen“ in Asylen und bei der Truppe (380), deren rapide Ausbreitung, sowie das Befallensein ganzer Truppenteile, lassen eine Bevorzugung des Kindesalters etwa auf Grund eines tiefern Immunitätsgrades fraglich erscheinen. Bei Annahme einer, beiden Klassen gemeinsamen Bereitschaft, bliebe somit lediglich die Möglichkeit einer erhöhten Exposition der Kinder. Mit guten Gründen läßt sich aber an einer Bevorzu-

gung des Kindesalters zweifeln. Wir vermuten nämlich, mit Roeleke, daß, dank des mildern Verlaufes von *Shigella* Sonnei Erkrankungen in Erwachsenen, nur wenige der Erkrankten ärztliche Hilfe beanspruchen und von diesen wiederum nur ein verschwindend kleiner Teil bakteriologisch untersucht wird, wodurch viele Fälle der statistischen Erfassung entgehen (1) (3) (337) (354) (355).

#### 4. Zur Pathogenität der Paracolobakterien.

Auf Mac Conkey- und SS-Agar wurden häufig farblose, Milchzucker nicht vergärende, durch *Shigella* und *Salmonella* Seren nicht agglutinierbare Keime beobachtet. Die Prüfung des biochemischen Verhaltens ergab — bei meist fehlender Schwefelwasserstoffproduktion, hie und da geringer Beweglichkeit, unregelmäßiger, schwacher Gasbildung und häufig positivem Ausfall der Probe auf Indol (ca. 80 %) — die Zugehörigkeit dieser Keime zur Gruppe der **Paracolobakterien** (6) (141) (26) (82) (278) (346) (357-360).

Wie um *Zugehörigkeit* verschiedener Keime und Einteilungskriterien innerhalb der Gruppe, bestehen auch um deren Selbständigkeit divergente Ansichten. So etwa werden Paracolobakterien als *Escherichia*-Abkömmlinge, Mutations- oder dynamische Uebergangsformen aller Art angesehen (26) (305) (361-363). Entsprechend fehlen auch einheitliche Ansichten zur *Pathogenität*. Parr (278) glaubt an die Tier- und eine bedingte Menschenpathogenität. Friedemann (137) macht sie für Diarrhoen verantwortlich. Cope und Keith (198) schreiben „atypischen *Shigella*-Keimen, die auf Mac Conkey- und SS-Agar farblose Kolonien bilden“ eine verursachende Rolle für Gastroenteritiden zu (192) (203) (364-368). Stuart (356) isolierte 77 % von 465 Paracolobakterien-Stämmen aus Individuen mit diarrhoischen Erscheinungen und Hobbs (369) provozierte durch Verabreichung an Freiwillige Diarrhoen. Eine — eventuell auch bedingte, auf den Magendarmtrakt beschränkte — Menschenpathogenität wird heute mehrheitlich angenommen (203) (351) (370-374). Sie scheint für Kinder besonders ausgesprochen zu sein (375) (376). Maner schließlich sieht für die Verteidigung der Darmwand die *Escherichia* Gruppe als essentiell und deren Insuffizienz als Voraussetzung für das Zustandekommen von *Salmonella*- und andern Infektionen an. Dies könnte zur Vermutung Anlaß geben, Paracolobakterien seien insuffiziente *Escherichia*-Keime im Sinne Maners, welche — selbst bei Fehlen wirklich pathogener Mikroorganismen — nicht mehr im Stande wären, die Darmschleimhaut zu schützen und kämen insoweit als Erreger von Gastroenteritiden in Frage.

Bei Durchsicht der Krankengeschichten des Kinderspitals Basel fiel uns nachträglich auf, daß Paracolobakterien in der Mehrzahl in

Stuhlproben von Patienten mit gastroenteritischen Erscheinungen nachgewiesen wurden. Leider wurde keine genauere Differenzierung der Keime durchgeführt und eine Nachprüfung der Resultate ist unmöglich. Es scheint aber nicht ausgeschlossen, daß „laktosedefekte, atypische Escherichia-Keime“ (379), Paracolobakterien, direkt oder indirekt verantwortlich sind für Gastroenteritiden, die sich in Symptomatologie und Verlauf von Shigella Sonnei Infektionen kaum wesentlich unterscheiden (356).

Weil die Anwesenheit von Paracolobakterien auf den Primärnährboden unter gewissen Umständen störend empfunden wird, setzten wir dem SS-Agar während einer Beobachtungsperiode 1 % Saccharose zu (381) (382) (383).

Von 60 frisch isolierten und Laboratoriumsstämmen vergärte nur rund ein Viertel der Keime Saccharose in 24 Stunden. Eine Ausdehnung der Bebrütungszeit aber war, in Hinsicht auf die „späte Milchzuckervergärung“ durch Shigella Sonnei nicht statthaft (321). Da einerseits Grad und Geschwindigkeit der Saccharosevergärung weitgehend von Alter und Behandlung der geprüften Stämme abhängt, andererseits vorwiegend ältere Laboratoriumsstämme geprüft wurden, erlauben unsere Versuche den nur wahrscheinlichen Schluß, daß die Zuverlässigkeit der Paracolobakterien-Eliminierung durch Saccharose-Zusatz zu SS-Agar zu wünschen übrig läßt.

### 5. Zur Pathogenität von Proteus Keimen.

Zahlreich sind die Autoren, die — ähnlich den Paracolobakterien — auch Proteus Keime als Erreger von Gastroenteritiden in Mensch und Tier ansehen (89) (198) (278) (290) (294) (384-386). Zwar gelang uns — bei Fehlen von Keimen der Shigella- und Salmonella-Gruppe — nicht selten der Nachweis von Proteus Vertretern in Stuhlproben von Kindern mit gastroenteritischen Erscheinungen. Doch erlaubt die beschränkte Zahl der Beobachtungen keine definitive Stellungnahme. Immerhin soll auf den Fall letalen Ausgangs einer gastroenteritischen Störung bei Zwillings Säuglingen aus dem Kinderspital Basel hingewiesen werden, in dem, außer der Isolierung eines Proteus Stammes aus den Faeces, weder klinisch noch autopsisch ein Befund erhoben werden konnte, welcher die gastroenteritischen Erscheinungen und damit die indirekte Todesursache erklärt hätte.

Wir glauben daher, mit Friedrich (267) und Siegert (387), besonders für das Säuglingsalter eine bedingte Pathogenität von Proteus Keimen nicht ganz von der Hand weisen zu können.

## Zusammenfassung.

Einleitend wird auf die Häufigkeit von Infektionen durch *Shigella Sonnei* und die epidemiologische Bedeutung des (oft vernachlässigten) Erregernachweises hingewiesen.

Die wahrscheinlichen Ursachen für den erschwerten Nachweis pathogener Keime im Stuhl, sowie Versuche zur Verbesserung der Diagnose (Isolierung von Bakteriophagen, Direktentnahme des Stuhlmateri als und Sofortverarbeitung) werden besprochen.

Es wird über Eigenschaften, Zubereitung, Haltbarkeit von neuern Nährböden berichtet, die sich für die Isolierung von *Shigella Sonnei* sowie der übrigen Vertreter der *Shigella*- und *Salmonella*-Gruppe eignen.

Vorbereitung der Stuhlproben, Beimpfungs- und Agglutinationstechnik werden beschrieben.

Die Verwendung von SS-Agar (Difco) und Mc Conkey-Agar (Difco) als Isolierungsnährböden ergab 69 erfolgreiche Nachweise darmpathogener Mikroorganismen gegenüber deren 35 mit dem bisher verwendeten Endo-Agar.

Kligler-Iron Agar (Difco), das halbfeste SIM-Medium (Difco) und Urea-Agar (Difco) erlaubten eine gute Beurteilung und genügen für eine gerichtete Auswahl der Agglutinationsreaktionen.

Der Vergleich der bakteriologischen Untersuchungsergebnisse mit den klinischen Diagnosen, insbesondere der mehrfache Nachweis von *Shigella Sonnei* Keimen in Patienten ohne klinischen Verdacht auf Ruhrerkrankung, belegt die Güte des ausgearbeiteten Nachweisverfahrens und betont die epidemiologische Bedeutung der bakteriologischen Stuhluntersuchung.

Stuhlbeschaffenheit bei *Shigella Sonnei* Infektionen und Altersverteilung werden besprochen.

Es wird auf die mögliche Pathogenität von *Paracolon*-bakterien und Keimen der *Proteus*-Gruppe hingewiesen.

---

Dem Personal der Untersuchungsstation der hygienischen Anstalt Basel, insbesondere Fräulein Lucia Fischer und den Herren Dr. Roth und H. Paris danke ich für die wertvolle Mithilfe.

## LITERATURVERZEICHNIS

Das Literaturverzeichnis berücksichtigt mehrheitlich die weder in der Monographie „Die Kruse-Sonne (E) Ruhr“ von Roelcke (41) noch bei Gärtner (79) angeführten Angaben. Auf bei den Genannten zitierte Arbeiten wird nur verwiesen, wenn dies aus besondern Gründen angezeigt erschien.

Abkürzungen: AJPH. Am. Journal of Public Health

JAMA. Journal of the Am. Medical Association.

- 1 *Roelcke, K. und Neuberger, M.*, Münch. med. Wschr. 643 (1941)
- 2 *Elkeles, G.*, Dtsch. med. Wschr. 393 (1929)
- 3 *Weigmann, F.*, Klin. Wschr. 1024 (1933)
- 4 *Schuberth, A.*, „Zunahme von Ruhr in Tübingen“ Diss. Jena (1936)
- 5 *Hoder, F.*, Münch. med. Wschr. 575 (1937 I)
- 6 *Hardy A. I.* et al. Publ. Health Rep. 54, 287 (1939)
- 7 *Smith, E. V. D.*, AJPH. 33, 32 Sect. B (1941)
- 8 *Stuart, C. A.* et al., J. Immunol. 47, 425 (1943)
- 9 *Caldwell, W. A.* et al., Edinburgh Med. J. 50, 129 (1943)
- 10 *Galton, M.* et al., AJPH. 36, 273 (1947)
- 11 *Braun, H.* et al., Zbl. Bakt. Orig. 109, 16 (1928)
- 12 *Hainiss, E.*, Arch. Kinderheilk. 102, 64 (1934)
- 13 *Weyrauch, F.* et al., Med. Klin. 692 (1937)
- 14 *Steuer, W.* et al., Zbl. Bakt. I Orig. 145, 455 (1940)
- 15 *Danrady, E. M.* et al., Lancet 25 (1939 I)
- 16 *Manson-Bahr, Ph.*, „The Dysenteric Disorders“ Baltimore (1939). Williams and Willkins, ref. AJPH. 30, 53 (1940)
- 17 *Warnecke, B.*, Klin. Wschr. 835 (1940)
- 18 *Cruikshank, P.* et al., Lancet 799 (1940)
- 19 *Thorne, F. C.* et al., JAMA. 117, 89 (1941 I)
- 20 *Mosher, W. E.* et al., Publ. Health Rep. 56, 2415 (1941)

- 21 *Kazamovskaia, S. S. et al.*, ref. JAMA. 119, 1149 (1942 II)
- 22 *Lancet*, 685 (1942 I)
- 23 *Morris, J. F. et al.*, AJPH. 34, 1279 (1944)
- 24 *Hardy, A. V. et al.*, AJPH. 34, 503 (1944)
- 25 *Ebeling, E.*, Z. Hyg. 74, 447 (1913)
- 26 *Hennis, H.*, Z. Hyg. 87, 429 (1918)
- 27 *Russo, G.*, Giorn. Batt. 14, 1010 (1935)
- 28 *Raettig, H.*, Zbl. Bakt. I Orig. 145, 16 (1939)
- 29 *Angelini L.*, ref. Giorn. Batt. 23, 149 (1949)
- 30 *La Terza, E.*, ref. Giorn. Batt. 22, 185 (1939)
- 31 *Poetschcke, Klin. Wschr.* 27, 476 (1949), Zbl. Bakt. I Orig. 155, 97 (1950)
- 32 *Linneweg, F.*, Med. Klinik 44, 666 (1949)
- 33 *Henneberg, G.*, Zbl. Bakt. I Orig. 155, 76 (1950)
- 34 *Harris, H. F.*, Arch. Pathol. Anat. 166, 67 (1901)
- 35 *Dresdel, E. G.*, et al., Z. Hyg. 76, 321 (1914)
- 36 *Brünauer, S. R.*, Wien. klin. Wschr. 128 (1916)
- 37 *Breinl, F.*, ibid. 689 (1917)
- 38 *Stempel, R.*, Zbl. Bakt. I Orig. 85, 68 (1920)
- 39 *Lade, O.*, Z. Hyg. 92, 321 (1921)
- 40 *Pygott, F.*, Lancet 22 (1938 II)
- 41 *Roelcke, K.*, „Die Kruse-Sonne (E) Ruhr“. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart (1934)
- 42 *Hamburger, R.*, ref. Münch. med. Wschr. 812, 1141 (1917)
- 43 *Krieger, H.*, ibid. 1149 (1941 II)
- 44 *Krieger, H.*, ibid. 1171 (1941 II)
- 45 *Joos, I.*, Zbl. Bakt. I Orig. 139, 173 (1937)
- 46 *Seiffert, G.*, Münch. med. Wschr. 1227 (1941 II)
- 47 *Kligler, I. J.*, et al., AJPH. 682 (1943)
- 48 *Smith, G. H.*, J. Immunol. 15, 125 (1928)
- 49 *d'Herelle, F.*, ref. J. Inf. Dis. 55, 190 (1934)
- 50 *Feemster, R. F.*, J. Inf. Dis. 55, 190 (1934)
- 51 *Mac Neal et al.*, J. Inf. Dis. 63, 25 (1938)
- 52 *Gildemeister, E. et al.*, Zbl. Bakt. I Orig. 147, 417 (1941)
- 53 *Stutzer, V. et al.*, ref. Zbl. Hyg. 45, 578 (1940)
- 54 *Dombrowsky, Arch. Hyg.* 47, 243 (1903)
- 55 *Ficker, M.*, Z. Hyg. 29, 1 (1898)
- 56 *Winter, Z. Hyg.* 70, 273 (1912)
- 57 *Hesse, E.*, Dtsch. med. Wschr. 35 (1918)
- 58 *Teague, O. et al.*, J. Inf. Dis. 18, 653 (1916)
- 59 *Gruber-Schädel, Dtsch. med. Wschr.* 35 (1918)

- 60 *Jakoby, F.*, Z. Hyg. 90, 2 (1920)
- 61 *Leuchs, J.* et al., Zbl. Bakt. I Orig. 104, 347 (1927)
- 62 *Leuchs, J.* et al., ibid. 109, 398 (1928)
- 63 *Thjotta, Th.* et al., J. Bact. 24, 301 (1932)
- 64 *Waalder, E.*, ref. Zbl. Hyg. 35, 57 (1936)
- 65 *Roelcke, K.*, Zbl. Bakt. I Orig. 145, 449 (1940)
- 66 *Pfuhl, E.*, Z. Hyg. 40, 555 (1902)
- 67 *Dold, H.*, Z. Hyg. 125, 215 (1943)
- 68 *Bachmann, W.* et al., Arch. Hyg. 130, 77 (1943)
- 69 *Lodenkämper, H.*, Arch. Hyg. 131, 188 (1949)
- 70 *Burnet, F. M.*, Brit. J. Exp. Path. 8, 121 (1927)
- 71 *Burnet, F. M.*, ibid. 32, 15, 349 (1930)
- 72 *Burnet, F. M.*, J. Path. Bact. 33, 647 (1930)
- 73 *Kobayashi* et al., ref. Zbl. Hyg. 25, 833 (1931)
- 74 *Roelcke, K.*, Z. Hyg. 120, 307 (1938)
- 75 *Bamberger, A.*, Zbl. Bakt. I Orig. 137, 142 (1936)
- 76 *Kan, W.*, Klin. Wschr. 967 (1936 II)
- 77 *Schuberth, A.*, ref. Zbl. Hyg. 40, 692 (1938)
- 78 *Rodenwaldt, E.*, Dtsch. med. Wschr. 1680 (1939 II)
- 79 *Gärtner, H.*, Arch. Hyg. 127, 59 (1942)
- 80 *Dold, H.*, Arch. Hyg. 131, 134 (1949)
- 81 *Wolff, J. W.*, ref. Zbl. Hyg. 42, 327 (1938)
- 82 *Koch, F. E.* et al., Zbl. Bakt. I Orig. 123, 308 (1932)
- 83 *Nissle, A.*, Dtsch. med. Wschr. 1181 (1915); 44 (1925)
- 84 *Nissle, A.*, Dtsch. med. Wschr. (1916)
- 85 *Aoki, Y.* et al., Z. Hyg. 116, 253 (1935)
- 86 *Dold, H.*, Klin. Wschr. 767 (1943)
- 87 *Handmann, E.*, Dtsch. med. Wschr. 908 (1916 I)
- 88 *Czapalewski*, Dtsch. med. Wschr. 1347 (1917)
- 89 *Engel, C.*, Münch. med. Wschr. 1460 (1917 II)
- 90 *Kruse, W.*, ibid. 1309 (1917 II)
- 91 *Blumenthal, G.*, Z. Hyg. 91, 353 (1921)
- 92 *Gundel, M.* et al., Münch. med. Wschr. 1674 (1926 II)
- 93 *Peretz, L.* et al., ref. Giorn. Batt. 16, 821 (1936)
- 94 *Maner, R.*, Z. Hyg. 122, 249 (1940)
- 95 *Felsenfeld, O.*, J. Bact. 45, 25 (1943)
- 96 *Hashimoto, K.*, Zbl. Bakt. I Orig. 103, 1 (1927)
- 97 *Halbert, S. P.*, J. Bact. 54, 26 (1947)
- 98 *Hall, J. W.*, Brit. J. Exp. Med. 242 (1921)
- 99 *Speyer*, Zbl. Bakt. I Orig. 93, 340 (1924)

- 100 *Clark, W. M.*, Publ. Health Rep. 38, 933, 1669 (1923)
- 101 *Clark, W. M.*, Publ. Health Rep. 39, 381, 804 (1924)
- 102 *Bail, O.*, Arch. Hyg. 94, 54 (1924)
- 103 *Wikullil, von I.*, Zbl. Bakt. I Orig. 126, 488 (1932)
- 104 *Gundel, M. et al.*, Zbl. Bakt. I Orig. 124, 519 (1932)
- 105 *Bülthuis, G.*, Zbl. Bakt. I Orig. 145, 462 (1940)
- 106 *Gillissen, G. et al.*, Zbl. Bakt. I Orig. 156, 365 (1951)
- 107 *Gillissen, G. et al.*, Bull. Chim. Biol. 31, 2, 398 (1949)
- 108 *Gillissen, G.*, Compt. rend. Acad. Sci. 228, 1066 (1949)
- 109 *Gillissen, G.*, Bull. Chim. Biol. 31, 403 (1949)
- 110 *Kliewe, H. et al.*, Arch. Hyg. 133, 159 (1950)
- 111 *Neghme, A.*, ref. Zbl. Hyg. 39, 114 (1937)
- 112 *Graham, D.*, Lancet 51 (1918)
- 113 *de Haas, J. H.*, ref. Zbl. Hyg. 41, 354 (1938)
- 114 *Lawrence, E. A.*, JAMA 129, 194 (1945 I)
- 115 *Block, L. H. et al.*, ref. Zbl. Hyg. 38, 110 (1937)
- 116 *Chinn, S.*, ref. JAMA. 126, 1139 (1947)
- 117 *Bargen, J. A.*, JAMA. 126, 1009 (1944)
- 118 *Smith, L. A.*, JAMA. 130, 18 (1946)
- 119 *Hantmann, S.*, JAMA. 128, 1152 (1945)
- 120 *Sonnenschein, K.*, Münch. med. Wschr. 1443 (1925 II)
- 121 *Sonnenschein, K.*, Dtsch. med. Wschr. 1034 (1928)
- 122 *Hoder, F., et al.*, Münch. med. Wschr. 489 (1921 I)
- 123 *Teveli, Z.*, Münch. med. Wschr. 1467 (1930 II)
- 124 *Marcuse, K.*, Klin. Wschr. 732 (1931 I)
- 125 *Wheeler, K. M. et al.*, AJPH. 31, 325 (1941)
- 126 *Zambruno, A.*, Giorn. Batt. 21, 515 (1938)
- 127 *Borovskaja, D., et al.*, ref. Zbl. Hyg. 42, 614 (1938)
- 128 *Popov, V. A.*, ref. Zbl. Hyg. 45, 577 (1940)
- 129 *Melashenko, R. I. et al.*, ref. Zbl. Hyg. 48, 591 (1941)
- 130 *Gordian, N.*, ref. Zbl. Hyg. 48, 26 (1941)
- 131 *Kishigami, S.*, ref. Zbl. Hyg. 38, 703 (1937)
- 132 *Braun, H. et al.*, Zbl. Bakt. I Orig. 116, 462 (1930)
- 133 *Morton, H. E. et al.*, JAMA. 127, 584 (1945)
- 134 *Miller, A. A.*, Ann. Inst. Past. 58, 709 (1937)
- 135 *Tonney, F. O. et al.*, J. Inf. Dis. 18, 239 (1918)
- 136 *Silvermann, D. N.*, JAMA. 109, 1024 (1937)
- 137 *Friedemann, U.*, Dtsch. med. Wschr. 1524 (1917 II)
- 138 *Wilson, W. I., et al.*, Brit. J. Hyg. 26, 374 (1927)
- 139 *Jannet, H., et al.*, JAMA. 120, 184 (1942 I)

- 140 *Hardy, A. V.*, Publ. Health Rep. 57, 521 (1942)
- 141 *Hardy, A. V.* et al., JAMA. 124, 1173 (1944)
- 142 *Anderson, D. E. W.* et al., Brit. Med. J. 497 (1944)
- 143 *Watt, J.* et al., Publ. Health Rep. 60, 1355 (1945)
- 144 *Tamasi, J.* ref. Zbl. Hyg. 134, 415 (1935)
- 145 *Felsen, J.*, J. Lab. Clin. Med. 23, 630 (1938)
- 146 *Haag, F. E.*, Münch. med. Wschr. 1029 (1940)
- 147 *Joos, I.*, ref. Zbl. Hyg. 39, 428 (1937)
- 148 *Hynes, M.*, J. Path. Bact. 54, 193 (1942)
- 149 *Shaughnessy, H. J.* et al., AJPH. 38, 670 (1948)
- 150 *Bürger, M.*, Münch. med. Wschr. 381 (1918)
- 151 *Schmitz, K. E. F.*, Z. Hyg. 84, 449 (1917)
- 152 *Fürst, Th.*, Münch. med. Wschr. 693 (1917)
- 153 *Jakob, L.*, Münch. med. Wschr. 125 (1917)
- 154 *Jötten, K. W.* et al., Med. Klinik 334 (1918)
- 155 *Teveli, Z.*, Arch. Kinderheilk. 102, 79 (1934)
- 156 *Heinemann, P. G.*, J. Inf. Dis. 16, 479 (1915)
- 157 *Bennecke, R.*, Münch. med. Wschr. 1277 (1917)
- 158 *Scheer, K.*, Arch. Hyg. 88, 130 (1919)
- 159 *Nelson, R. L.*, J. Bact. 20, 182 (1930)
- 160 *Block, N. B.* et al., AJPH. 30, 43 (1940)
- 161 *Zirke, Dtsch. med. Wschr.* 659 (1941 I)
- 162 *Jakob, L.*, Z. Hyg. 83, 467 (1917)
- 163 *Helnholtz, H. F.*, JAMA. 109, 1039 (1935)
- 164 *IWu, J. P.* et al., ref. Zbl. Bakt. Ref. 122, 513 (1936)
- 165 *Colemann, M. B.*, AJPH. 30, 39 (1940)
- 166 *Mayfield, C. R.* et al., AJPH. 31, 363 (1941)
- 167 *Rose, H. M.* et al., J. Lab. Clin. Med. 27, 1081 (1942)
- 168 *Editorial*, Lancet 313 (1942 II)
- 169 *Bormann, E. K.* et al., AJPH. 33, 127 (1943)
- 170 *Koko, U. P.*, Acta med. scand. suppl. 167, 1 (1945)
- 171 *Nelson, C. T.* et al., AJPH. 36, 51 (1946)
- 172 *Sachs, A.*, ref. Zbl. Hyg. 46, 122 (1940)
- 173 *Galton, M. M.* et al., J. Inf. Dis. 83, 147 (1948)
- 174 *Felsenfeld, J.*, J. Lab. Clin. Med. 28, 1255 (1943)
- 175 *Schultz, E. W.* et al. Proc. Soc. Biol. & Med. 32, 1111 (1935)
- 176 *Bangxang, E. N.* et al., Am. J. Hyg. 31, 16 Sect. B (1940)
- 177 *Drigalsky von* et al., Z. Hyg. 39, 283 (1902)
- 178 *Hünemann, Z. Hyg.* 40, 522 (1902)
- 179 *Lentz, O.* et al., Münch. med. Wschr. 21, 39 (1903 II)

- 180 *Löffler, F.*, Dtsch. med. Wschr. 1810 (1904)
- 181 *Endo, S.*, Zbl. Bakt. I Orig. 35, 109 (1904)
- 182 *Levine, M.* et al., J. Inf. Dis. 18, 143 (1916)
- 183 *Teague, O.* et al., J. Inf. Dis. 18, 647 (1916)
- 184 *Stark, C. N.* et al., J. Bact. 32, 375 (1936)
- 185 *Olsen, E.*, Acta path. microb. scand. 19, 103 (1942)
- 186 *Seiffert, G.*, Zbl. Bakt. I Orig. 148, 305 (1942)
- 187 *Mac Clure, W. B.* et al., Can. J. Publ. Health 36, 401 (1945)
- 188 *Conradi, H.*, Dtsch. med. Wschr. 58 (1906)
- 189 *Hoder, F.*, Zbl. Bakt. I Orig. 102, 313, 427 (1927)
- 190 *Torre, J. C.*, J. Inf. Dis. 13, 263 (1913)
- 191 *Muer, T. C.* et al., AJPH. 10, 874 (1920)
- 192 *Krumwiede, C. J.* et al., J. Exp. Med. 19, 501 (1914)
- 193 *Winslow, C. E. A.* et al., J. Inf. Dis. 31, 302 (1922)
- 194 *Leifson, E.*, J. Path. Bact. 40, 581 (1935)
- 195 *Wilson, W. J.*, Brit. J. Hyg. 21, 392 (1922/23)
- 196 *Glass, V.* et al., J. Path. Bact. 46, 195 (1938)
- 197 *Tabet, F.*, J. Path. Bact. 181 (1938)
- 198 *Cope, E. J.* et al., AJPH. 32, 352 (1942)
- 199 *Morris, J. F.* et al., AJPH. 33, 246 (1943)
- 200 *Galton, M. N.* et al., AJPH. 34, 1071 (1944)
- 201 *Ruys, A. C.*, AJPH. 38, 1219 (1948)
- 202 *Morris, J. F.* et al., J. Inf. Dis. 75, 106 (1944)
- 203 *Barnes, L. A.* et al., AJPH. 36, 481 (1946)
- 204 *Stock, A. H.* et al., J. Inf. Dis. 81, 59 (1947)
- 205 *Paulson, M.*, JAMA 193, 688 (1937)
- 206 *Irons, J. V.* et al., J. Lab. Clin. Med. 25, 81 (1939)
- 207 Difco Manual
- 208 *Baerthlein, K.*, Berlin. klin. Wschr. 735 (1912)
- 209 *Baerthlein, K.*, Zbl. Bakt. I Orig. 81, 369 (1918)
- 210 *Orskow, J.* et al., J. Bact. 10, 473 (1925)
- 211 *Elkeles, G.* et al., Zbl. Bakt. I Orig. 103, 48 (1927)
- 212 *Cooke, R. T.*, Brit. Med. J. 151 (1940)
- 213 *Blacklock, J. W. S.* et al., J. Path. Bact. 45, 79 (1937)
- 214 *Hilgers, W. E.*, Z. Immunforschung 30, 77 (1920)
- 215 *Fyfe, G. N.*, Brit. J. Hyg. 26, 271 (1927)
- 216 *Dienst, R. B.*, J. Bact. 26, 489 (1933)
- 217 *Hadley, P.* et al., J. Inf. Dis. 481 (1931)
- 218 *Koser, S. A.*, et al., J. Inf. Dis. 54, 131 (1934)
- 219 *Chin, B. D.*, J. Inf. Dis. 59, 131 (1936)

- 220 *Glynn, J. A.*, et al., *J. Bact.* 37, 315 (1939)
- 221 *Neter, E.*, *Bact. Rev.* 6, 1 (1942)
- 222 *Mac Conkey*, *Brit. J. Hyg.* 5, 333 (1905)
- 223 *Fraenkel, E.* et al., *Z. Hyg.* 32, 97 (1899)
- 224 *Babes*, *Berl. klin. Wschr.* 7, 362 (1899)
- 225 *Talma, S.*, *Zbl. Bakt. I Orig.* 29, 366 (1901)
- 226 *Fornet, W.*, *Arch. Hyg.* 60, 134 (1907)
- 227 *Hirokawa, W.*, *Zbl. Bakt. I Orig.* 53, 12 (1909)
- 228 *Hale, F. E.* et al., *J. Inf. Dis.* 7, 587 (1910)
- 229 *Kleinsorgen, W.* et al., *Zbl. Bakt. I Orig.* 104, 439 (1927)
- 230 *Charrin* et al., *Compt. Rend. Soc. Biol.* 3, 425 (1886)
- 231 *Pies, W.*, *Arch. Hyg.* 62, 107 (1907)
- 232 *Vetrano, G.*, *Zbl. Bakt. I Orig.* 52, 275 (1909)
- 233 *Violle*, *Ann. Inst. Past.* 26, 381 (1912)
- 234 *Jordan, E. O.*, *J. Inf. Dis.* 12, 326 (1913)
- 235 *Nichols, J.*, *J. Exp. Med.* 24, 497 (1916)
- 236 *Ecker, E. E.*, *J. Inf. Dis.* 22, 95 (1918)
- 237 *Schoenholz, P.* et al., *J. Inf. Dis.* 28, 588 (1921)
- 238 *Eisenhoff, H. M.*, *JAMA.* 123, 624 (1943)
- 239 *Branston, M.* et al., *J. Inf. Dis.* 68, 113 (1941)
- 240 *Fulton, Mac.*, et al., *J. Inf. Dis.* 78, 198 (1946)
- 241 *Russel, F. F.*, *J. Med. Res.* 25, 217 (1911)
- 242 *Morris, J. F.* et al., *J. Inf. Dis.* 68, 117 (1941)
- 243 *Kligler, I. J.*, *AJPH.* 7, 1042 (1917)
- 244 *Morrison, L. E.* et al., *J. Bact.* 7, 343 (1922)
- 245 *Vaughn, R.* et al., *J. Bact.* 32, 565 (1936)
- 246 *Schardinger, R.*, *Zbl. Bakt. I Orig.* 16, 853 (1894)
- 247 *Orlowski*, *Diss. St. Petersburg* (1897)
- 248 *Sasaki, T.* et al., *Biochem. Zeitschr.* 39, 308 (1912)
- 249 *Tanner, F. W.*, *J. Bact.* 2, 585 (1917)
- 250 *Gayon*, zit. bei *Vaughn* (239)
- 251 *ZoBell, C. E.* et al., *J. Bact.* 28, 169 (1934)
- 252 *Kligler, I. J.*, *J. Exp. Med.* 28, 319 (1918)
- 253 *Kolmer, J. A.* und *Boerner, F.*, „Approved Labor. Technic“ 1945, Appleton-Century Comp. 4th Ed.
- 254 *Morris, J. F.* et al., *AJPH.* 34, 1277 (1944)
- 255 *Kuhns, D. M.* et al., *AJPH.* 34, 750 (1944)
- 256 *Hiss, J.*, *J. Exp. Med.* 2, 677 (1897); 8, 148 (1902)
- 257 *Hesse, E.*, *Z. Hyg.* 58, 441 (1908)
- 258 *Jackson und Muer*, *AJPH.* 1, 927 (1911)

- 259 *Levine, M.*, J. Bact. *1*, 619 (1916)
- 260 *Lignières*, Compt. redn. Soc. Biol. *82*, 1091 (1919)
- 261 *Hitchens, A. P.*, J. Inf. Dis. *29*, 390 (1921); Abstr. Bact. *6*, 36 (1922)
- 262 *Li, C. P.*, J. Exp. Med. *50*, 245 (1929)
- 263 *Pringsheim* zit. bei *Spray*, R. S. J. Bact. *32*, 135 (1936)
- 264 *Tittsler, R. P.* et al., J. Bact. *29*, 349 (1935)
- 265 *Tittsler, R. P.*, J. Bact. *31*, 575 (1936)
- 266 *Otto, H.*, Dtsch. med. Wschr. *205* (1941); *233* (1941 I)
- 267 *Friedrich von, L.*, Dtsch. med. Wschr. *1585* (1917)
- 268 *Slyke van, D. D.* et al., J. Biol. Chem. *19*, 141 (1914)
- 269 *Jakoby, M.*, Biochem. Zeitschr. *86*, 329 (1918)
- 270 *Day, A. A.* et al., J. Inf. Dis. *47*, 490 (1930)
- 271 *Koser, S. A.*, J. Inf. Dis. *23*, 377 (1918)
- 272 *Day, A. A.* et al., Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. *25*, 578 (1928)
- 273 *Jakob*, Ind. J. Med. Res. *19*, 787 (1932)
- 274 *Mitchell, N. B.* et al., J. Bact. *36*, 587 (1938)
- 275 *West, N. S.* et al., J. Bact. *41*, 341 (1941)
- 276 *Rustigian, R.* et al., Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. *47*, 108 (1941)
- 277 *Ferguson, W. W.* et al., J. Lab. Clin. Med. *28*, 1715 (1943)
- 278 *Parr, L. W.*, Bact. Rev. *3*, 1 (1939)
- 279 *Christensen, W. B.*, J. Bact. *52*, 461 (1947)
- 280 *Christensen, W. B.* et al., J. Bact. *47*, 171 (1944)
- 281 *Ishii, O.*, J. Bact. *7*, 39, 71 (1922)
- 282 *Stuart, C. A.* et al., J. Bact. *49*, 437 (1945)
- 283 *Rustigian, R.* et al., Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. *53*, 241 (1943)
- 284 *Weil, A. J.* et al., J. Immunol. *49*, 321 (1944)
- 285 *Kauffmann, F.*, „Die Bakteriologie der Salmonellagruppe“. Einar Munksgaard, Kopenhagen (1941)
- 286 *Rita, G.*, ref. Zbl. Hyg. *49*, 592 (1942)
- 287 *Poehlig, W. B.*, et al., Arch. Hyg. *132*, 75 (1950)
- 288 *Christ, P.*, Zbl. Bakt. I Orig. *156*, 358 (1951)
- 289 *Denison, G. A.* et al., J. Inf. Dis. *56*, 124 (1935)
- 290 *Kolle, W.* et al., Dtsch. med. Wschr. *793* (1897)
- 291 *Joss, A.*, Z. Hyg. *40*, 203 (1902)
- 292 *Weil, E.*, Zbl. I Orig. *36*, 677 (1904)
- 293 *Dreyer, G.* et al., J. Path. Bact. *11*, 1 (1906)
- 294 *Kutscher, K. H.*, Z. Hyg. *55*, 331 (1906)
- 295 *Zeithaml, Z. E.* et al., Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. *31*, 126 (1935)
- 296 *Andrewes, F. W.* et al., Med. Res. Counc. Spec. Rep. Ser *42* (London-)
- 297 *Prigge, R.*, Zbl. Bakt. I Orig. *144*, *4*, 45 (1939)

- 298 *Steinhardt, E.*, J. Med. res. 8, 409 (1904)
- 299 *Kruse, W.* et al., Z. Hyg. 57, 417 (1907)
- 300 *Arkwright, J. A.*, J. Path. Bact. 24, 36 (1921)
- 301 *White, P. W.*, J. Path. Bact. 31, 423 (1928)
- 302 *Koser, S. A.* et al., J. Inf. Dis. 47, 434, 453 (1930)
- 303 *Koser, S. A.* et al., Proc. Soc. Biol. & Med. 27, 97 (1930)
- 304 *Asisis de, A.* et al., ref. Zbl. Hyg. 23, 497 (1931); 21, 737 (1930)
- 305 *Hutt, H.*, Z. Hyg. 74, 108 (1913)
- 306 *Beyer, W.*, Z. Hyg. 115, 47 (1933)
- 307 *Fraser, A. N.*, Brit. J. Hyg. 25, 453 (1927)
- 308 *Benians, T. H. C.*, J. Path. Bact. 23, 171 (1920)
- 309 *Watnabe, K.*, Z. Immunforschung 84, 156 (1935)
- 310 *Pisu, J.*, Giorn. Batt. 22, 891 (1939)
- 311 *Ewing, W. H.*, J. Lab. Clin. Med. 36, 471 (1950)
- 312 *Thjotta, Th.*, J. Bact. 4, 355 (1919)
- 313 *Beck, A.* et al., Brit. J. Hyg. 39, 311 (1939)
- 314 *Barnes, L. A.*, US Navy Bull. 43, 1178 (1944)
- 315 *Hardy, A. V.* et al., Publ. Health Rep. 60, 57 (1945)
- 316 *Watt, J.* et al., Publ. Health Rep. 62, 808 (1947)
- 317 *Arbona, G.*, et al., AJPH. 39, 195 (1949)
- 318 *Bürgers, Th. J.*, Z. Hyg. 88, 13 (1919)
- 319 *Ruys, A. C.*, Brit. Med. J. 606 (1940 I)
- 320 *Steuer, W.*, Z. Immunforschung. 100, 137 (1941)
- 321 *Knothe, H.*, Zbl. Bakt. I Orig. 155, 53 (1950)
- 322 *Gibbons*, Zbl. Hyg. 40, 185 (1938)
- 323 *Gänsslein, M.*, Dtsch. med. Wschr. 455 (1941)
- 324 *Bergstrand*, Zbl. Hyg. 38, 496 (1937)
- 325 *Soukhareva, M. E.*, ref. Zbl. Hyg. 37, 156 (1930)
- 326 *Colonello, F.*, Giorn. Batt. 22, 541 (1939)
- 327 *Braun, H.* et al., Z. Hyg. 88, 251 (1919)
- 328 *Mita, K.*, J. Inf. Dis. 29, 580 (1921)
- 329 *Patterson, S. W.* et al., J. Path. Bact. 25, 393 (1922)
- 330 *Schittenhelm, A.*, in „Handbuch der inneren Medizin“. Band I. Seite 731:  
Bergmann-Staehelin, Springer (1934)
- 331 *Hurst, A. F.* et al., Lancet 1197 (1936)
- 332 *Ginnes, M.* et al., ref. Zbl. Hyg. 38, 703 (1937)
- 333 *Silvermann, D. N.* et al., JAMA. 121, 1158 (1943)
- 334 *Ewans, W. H.*, Brit. Med. J. 96 (1928)
- 335 *Clayton, F. H. A.* et al., Lancet, 649 (1928)
- 336 *Fromme*, Dtsch. med. Wschr. 825 (1935)

- 337 *Seidlmayer, H.*, Z. Kinderheilk. 60, 579 (1939)
- 338 *Dick, Q. F.* et al., Am. J. Dis. Child. 35, 3955 (1925)
- 339 *Barenberg, L. H.* et al., JAMA. 106, 1256 (1936)
- 340 *Barenberg, L. H.* et al., Am. J. Dis. Child. 62, 362 (1941)
- 341 *Lyon, G. M.* et al., *ibid.* 61, 427 (1941)
- 342 *Light, J. S.* et al., AJPH. 33, 1451 (1943)
- 343 *Tyson, R. M.*, JAMA. 124, 351 (1944)
- 344 *Reimann, H. A.* et al., Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 55, 233 (1944); 59, 84 (1945)
- 345 *Reimann, H. A.* et al., JAMA. 127, 1 (1945)
- 346 *Roelcke, K.*, Klin. Wschr. 407 (1942)
- 347 *Carter, H. S.*, J. Bact. 45, 447 (1937)
- 348 *Tudomi, T.*, ref. Zbl. Hyg. 42, 613 (1938)
- 349 *Dodd, K.*, Adv. in Pediatrics, II 289 (1947)
- 350 *Molinari, I.*, Giorn. Batt. 15, 715 (1935)
- 351 *Biocca, E.* et al., ref. Giorn. Batt. 25, 469 (1940)
- 352 *Willmore, J. G.* et al., Lancet 200 (1918)
- 353 *Savage, W.*, Zbl. Hyg. 42, 326 (1938)
- 354 *Bautz, H.*, ref. Zbl. Hyg. 123, 660 (1942)
- 355 *Christ, P.*, Münch. med. Wschr. 1479 (1935)
- 356 *Stuart, C. A.* et al., J. Bact. 45, 101 (1943)
- 357 *Hoffmann, S.*, Schw. Z. Path. Bakt. Suppl. V (1943)
- 358 *Jordan, E. O.* und *Burrows, W.*, „Textbook of Bacteriology“. 1945 W. B. Saunders Comp. Philadelphia
- 359 *Smith, D. T.* und *Martin, D. S.*, „Zinsser's Textbook of. Bact.“, 1948 Appleton Century Comp.
- 360 *Kauffmann, F.*, Acta path. microb. scand. 22, 144 (1948)
- 361 *Russo, G.*, Giorn. Batt. 22, 778 (1939)
- 362 *Pisu, J.*, Giorn. Batt. 22, 806 (1939)
- 363 *Amzel, Zbl. Hyg.* 36, 272 (1936)
- 364 *Christensen, W. B.*, J. Bact. 53, 317 (1947)
- 365 *Stuart, C. A.* et al., AJPH. 33, 1323 (1943)
- 366 *Stuart, C. A.* et al., J. Pediatrics 26, 464 (1945)
- 367 *Edwards, P. R.* et al., J. Inf. Dis. 73, 229 (1943)
- 368 *Harrell, G. T.* et al., ref. JAMA. 120, 7121 (1942)
- 369 *Hobbs, B. C.*, Lancet 530 (1949 II)
- 370 *Nabano, D.*, J. Path. Bact. 26, 429 (1923)
- 371 *Nabano, D.*, *ibid.* 30, 167 (1927)
- 372 *Borsarelli, F.*, ref. Giorn. Batt. 11, 1079 (1933)
- 373 *Tang, E.*, ref. Giorn. Batt. 11, 577 (1933)

- 374 *Pisu, J.*, Giorn. Batt. 23, 42 (1939)
- 375 *Lattes, E.*, Giorn. Batt. 21, 226 (1938)
- 376 *Hunter, C. A.* et al., AJPH. 37, 466 (1947)
- 377 *Nissle, A.*, Arch. Hyg. 103, 124 (1930)
- 378 *Maner, R.*, Z. Hyg. 122, 17 (1939)
- 379 *Drobinskij*, Zbl. Hyg. 45, 576 (1940)
- 380 *Zellweger*, Schw. med. Wschr. 422 (1943)
- 381 *Holt-Harris, J. E.*, et al., J. Inf. Dis. 18, 596 (1918)
- 382 *Hajna, A. A.*, J. Bact. 49, 516 (1945)
- 383 *Stuart, C. A.*, J. Pediatrics 26, 464 (1945)
- 384 *Klieneberger, C.*, Z. Hyg. 58, 85 (908)
- 385 *Babes, V.* et al., Zbl. Bakt. I Orig. 33, 438 (1903)
- 386 *Bahr, L.*, Zbl. Bakt. I Orig. 66, 365 (1912)
- 387 *Siegert, R.*, Arch. Hyg. 126, 274 (1941)

## Curriculum vitae.

Am 19. Oktober 1924 in Hochdorf (LU) geboren, wo ich auch die Primarschulen besuchte, trat ich 1938 in das Gymnasium Einsiedeln ein und bestand dort 1944 die Maturität, Typus A.

Im Wintersemester immatrikulierte ich mich an der naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Fribourg und legte dort 1945 das erste, 1947 das zweite propaedeutische Examen ab.

Die klinischen Semester, während derer die vorliegende Arbeit größtenteils entstand, verbrachte ich in Pavia und Basel, wo ich am 27. Oktober 1950 das Studium mit dem medizinischen Staatsexamen abschloß.



